

VÂNIA MARIA BELETATE BAUERMEISTER

**SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO PARA PREVENÇÃO DE DIABETES
MELLITUS TIPO 2: Revisão Sistemática de Ensaio Clínico
Randomizado**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de Medicina,
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências

**SÃO PAULO
2006**

VÂNIA MARIA BELETATE BAUERMEISTER

**SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO PARA PREVENÇÃO DE DIABETES
MELLITUS TIPO 2: Revisão Sistemática De Ensaio Clínico
Randomizado**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

Orientador: Prof^a. Dr^a. Nora Manoukian
Forones

SÃO PAULO

2006

Maria Beletate Bauermeister, Vânia

Suplementação de zinco para prevenção de diabetes mellitus tipo 2:
revisão sistemática de ensaio clínico randomizado. / Vânia Maria Beletate
Bauermeister.--São Paulo, 2006.
xv, 83f.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de
Medicina. Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica.

Título em inglês: Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes
mellitus: systematic review of randomized clinical trial.

1. Zinco. 2. Diabetes mellitus tipo 2. 3. Revisão acadêmica (Tipo de
Publicação).

DADOS DO ALUNO

Nome: **Vânia Maria Beletate Bauermeister**

Nome para publicação: Vânia Beletate Bauermeister

Endereço residencial ou Comercial: Rua Aquilino Pacheco 1516, apto 43

Cidade : Piracicaba- SP

CEP : 13 419-150

Telefones: (19) 3434 8360 / (19) 9743 2375

E-mail: vaniebeletate@uol.com.br

FORMAÇÃO

Graduação

Instituição: UNIMEP – Piracicaba- São Paulo

Curso: Nutrição

Período: 1993-1997

Pós-Graduação

Universidade São Camilo – São Paulo

Curso: Nutrição Clínica

Período: 1999-2000

ATUAÇÃO PROFISSIONAL

Nutricionista Clínica

Instituição: Programa de Medicina Preventiva/Unimed Piracicaba – SP

Período: 1999 – Atual

Nutricionista Clínica

Instituição: Consultório

Piracicaba – SP

Período: 2000 - Atual

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**DISCIPLINA DE MEDICINA DE URGÊNCIA E
MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA INTERNA E TERAPÊUTICA**

Chefe do Departamento: Prof^a. Dr^a. Emilia Inoue Sato

Coordenador do Programa de Pós-graduação: Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah

VÂNIA MARIA BELETATE BAUERMEISTER

**SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO PARA PREVENÇÃO DE DIABETES MELLITUS
TIPO 2: Revisão Sistemática de Ensaio Clínico Randomizado**

BANCA EXAMINADORA

TITULARES:

PROF^a. DR^a. DENISE GIACOMO DA MOTTA

PROF. DR. JOSÉ AUGUSTO DE AGUIAR CARRAZEDO TADDEI

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME

SUPLENTE:

PROF. DR. ORSINE VALENTE

Aprovada em: 29 /11 /2006

Dedicatória

Dedico ao meu pai Atílio, que me ensinou a ser forte e a lutar pelos meus sonhos e pelo seu imprescindível apoio, incentivo e amor sem os quais eu não poderia jamais ter chegado até aqui;

Á minha mãe Maria, por sua presença e compreensão em todos os momentos de minha existência;

Ao meu querido filho Gabriel, luz da minha vida e a razão de todo meu crescimento;

Ao meu esposo, Everton, pelo seu companheirismo e apoio na realização deste trabalho e em todos esses anos de convivência.

Agradecimentos

A Deus, pelo amparo e luz, permitindo que eu pudesse ultrapassar todos os obstáculos;

Ao Prof. Dr Álvaro Nagib Atallah, pelo brilhantismo ao conduzir o programa de mestrado;

À Regina Paolucci El Dib, alma do meu trabalho, pelo empenho e grande estímulo nas horas difíceis;

À minha tia Edna Tallarico, pelo apoio constante ao meu crescimento intelectual;

Ao meu professor de inglês Leandro Costa Murbach, pela grande força, dedicação e disposição em ensinar;

Aos funcionários Anderson, Davi e Mauro, pelo belo trabalho e organização.

SUMÁRIO

Dedicatória	vii
Agradecimentos.....	viii
Lista de Figuras	xi
Lista de Abreviaturas e Símbolos	xii
Lista de Abreviaturas e Símbolos	xii
RESUMO.....	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	4
2.1 Pergunta.....	5
2.2 Hipótese	5
3 REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1 Diabetes Mellitus tipo 1	8
3.2 Diabetes Mellitus tipo 2	8
3.3 Resistência à insulina	9
3.4 Zinco.....	10
4 MÉTODOS	12
4.1 Tipo de Estudo	13
4.2 Local.....	13
4.3 Amostra	13
4.3.1 Tamanho da amostra.....	13
4.4 Critérios de inclusão.....	13
4.4.1 Tipo de estudos incluídos	13
4.4.2 Tipo de participantes	14
4.4.3 Tipos de Intervenções	14
4.4.4 Desfechos clínicos estudados	14
4.5 Localização dos estudos.....	14
4.5.1 Estratégia de busca para identificação dos estudos	16
4.6 Seleção dos estudos.....	18
4.7 Análise de qualidade.....	18
4.8 Extração dos dados	20
4.8.1 Dados dos Estudos Incluídos	21
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	22
5.1 Heterogeneidade.....	23
5.2 Análise de subgrupo	23

5.3 Análise de Sensibilidade	24
5.4 Metanálises	24
6 RESULTADOS	25
6.2 Estudo Incluído	26
6.3 Qualidade metodológica dos estudos.....	27
6.3.1 Randomização e descrição das perdas	27
7 DISCUSSÃO	33
7.1 Discussão do Método.....	36
8 CONCLUSÕES	38
8.1 Implicações para a prática clínica	39
8.2 Implicações para a pesquisa científica.....	39
9 APÊNDICE	40

Abstract

Bibliografia Consultada

Lista de Figuras

Figura 01 – Fluxograma da estratégia da revisão sistemática.....	15
Figura 02 - Representação de metanálise com apenas um estudo, comparando suplementação de zinco versus placebo sendo esperado como desfecho os parâmetros antropométricos. Apresentação dos resultados em diferença de média ponderada e intervalo de confiança de 95%(modelo de efeito fixo).	28
Figura 03 - Representação de metanálise com apenas um estudo, comparando suplementação de zinco versus placebo sendo esperado como desfecho o metabolismo lipídico. Apresentação dos resultados em diferença de média ponderada e intervalo de confiança de 95%(modelo de efeito fixo).	29
Figura 04 - Representação de metanálise com apenas um estudo, comparando suplementação de zinco versus placebo sendo esperado como desfecho a comparação de energia e dos nutrientes presentes na alimentação. Apresentação dos resultados em diferença de média ponderada e intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito fixo).....	30

Lista de Abreviaturas e Símbolos

cm	centímetros
dL	decilítros
EMBASE	Excerpta Medica Database
gHb	gramas de hemoglobina
Kg	Kilogramas
kg/m²	Peso em kilogramas (Kg) pela altura em metros elevada ao quadrado (quadrado de sua altura)
L	litros
LILACS	Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medlars Online
Medlars	Medical Literature Retrieval System
Mg	Miligramas
ml	mililitros
RPED	Regina Paolucci El Dib
ug	microgramas
umol/zⁿ	micromol de zinco
VMBB	Vânia Maria Beletate Bauermeister
Zn	zinco
Zn/24h	zinco em 24 horas

Contexto: Diabetes Mellitus é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos da secreção da insulina, ação da insulina ou os dois. A hiperglicemia crônica do diabetes está associada a danos a longo prazo, disfunções e falha de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. O diabetes tipo 2 é a forma mais prevalente da doença, geralmente assintomática e não diagnosticada durante vários anos. O risco de desenvolver diabetes tipo 2 aumenta com a idade, obesidade e falta de atividade física. Relacionada com isso, a resistência à insulina é um aspecto fundamental da etiologia do diabetes tipo 2. Dessa forma, a maioria dos pacientes que desenvolve diabetes tipo 2 é resistente à insulina e a hiperglicemia ocorre quando esses pacientes não podem mais suportar o grau de hiperinsulinemia compensatória para prevenir a descompensação da homeostase da glicose. A resistência à insulina tem sido associada frequentemente a aterosclerose, hipertrigliceridemia, intolerância à glicose, hiperlipidemia, hiperuricemia, hipertensão e doença ovariana policística. O zinco parece estimular a ação da insulina e o receptor da insulina. **Objetivo:** Verificar o efeito da suplementação de zinco na prevenção primária do diabetes mellitus tipo 2. **Tipo de estudo:** Revisão sistemática de ensaio clínico randomizado. **Local:** Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo/ Escola Paulista de Medicina. **Estratégia de busca:** Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: the Cochrane Metabolic Endocrine Group Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library, 2005), MEDLINE (1966 até Junho de 2005), EMBASE (1980 até Junho de 2005) e LILACS (1982 até Junho de 2005). **Critérios para a seleção dos estudos:** os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados ou quase-randomizados, nos quais os participantes eram adultos vivendo na comunidade, acima de 18 anos de idade com resistência à insulina com algum tipo de suplementação de zinco (comparado com placebo ou nenhuma intervenção). **Análise e coleta de dados:** Dois revisores selecionaram os estudos relevantes, avaliaram a qualidade metodológica e extraíram os dados. Não houve como combinar os estudos em uma metanálise. **Resultados principais:** Apenas um estudo preencheu os critérios de inclusão desta revisão (Marreiro 2002). Não houve diferença estatisticamente significativa favorecendo a suplementação de zinco comparado ao placebo em relação aos desfechos estudados no estudo. **Conclusões:** Não há evidências suficientes para sugerir o uso da suplementação de zinco na prevenção primária de diabetes mellitus tipo 2. Futuros

ensaios clínicos deverão padronizar os desfechos mensurados como a incidência de diabetes mellitus tipo 2, diminuição da resistência à insulina, qualidade de vida, mortalidade e custos. Perdas e desistências deveriam, também, ser reportadas.

Palavras-chave: Suplementação de zinco. Diabetes Mellitus tipo 2. Revisão Sistemática.

1 INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção da insulina, ação da insulina ou ambos (**The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1999**). Para mais detalhes sobre diabetes mellitus, veja 'Additional information' no grupo especializado da Cochrane 'the Metabolic and Endocrine Disorders Group' disponível na Cochrane Library ('About the Cochrane Collaboration', 'Collaborative Review Groups-CRGs').

O risco de desenvolver diabetes tipo 2 aumenta com a idade, obesidade, e falta de atividade física. Relacionado a isso, a resistência à insulina é um aspecto fundamental da etiologia do diabetes tipo 2 (**Barbara, 2000**).

A resistência à insulina ocorre quando a secreção normal deste hormônio não consegue produzir os efeitos fisiológicos que dele se espera, ou seja, baixar os níveis da glicemia sanguínea.

Esta “ineficiência” da insulina leva à hiperglicemia, hipertrigliceridemia e elevações das frações do colesterol. Todos estes fatores conduzem ao aparecimento de diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares (**Sociedade Brasileira de Diabetes, 2006**). Dessa forma, a maioria dos pacientes que desenvolve diabetes tipo 2 é resistente à insulina.

A relação entre diabetes, zinco e insulina é muito complexa com causas e efeitos não muito claros (**Chausmer, 1998**).

Diante disso, vários estudos vêm investigando o papel do zinco na secreção da insulina e no metabolismo. O zinco parece estimular a ação da insulina e o receptor da insulina (**Marchesini 1998; Rossetti 1990**).

O zinco aumenta a efetividade da insulina in vitro, sugerindo que a deficiência do zinco possa agravar a resistência à insulina (**May, 1982**).

Apesar de vários estudos demonstrarem a participação do zinco na atividade da insulina, a ação desse mineral na prevenção do diabetes mellitus tipo 2

ainda é pobremente documentada.

Após a realização de uma criteriosa estratégia de busca em bases de dados eletrônicas para a identificação de possível revisão sistemática relacionada à questão de interesse, verificou-se que, até o momento, não foi realizada nenhuma revisão sistemática com a metodologia da Cochrane com o intuito de verificar o efeito da suplementação de zinco na prevenção de diabetes mellitus tipo 2.

Reconhecendo o imediatismo e a relevância do assunto, os editores do grupo “Metabolic and Endocrine Disorders Group” da Colaboração Cochrane aceitaram o protocolo da mesma para publicação na Cochrane Library (Anexo 3).

Avaliar o efeito da suplementação de zinco na prevenção de diabetes mellitus tipo 2.

2.1 Pergunta

A suplementação de zinco previne e ou retarda a manifestação do diabetes mellitus tipo 2?

2.2 Hipótese

A suplementação de zinco previne e ou retarda a manifestação do diabetes mellitus tipo 2.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Diabetes Mellitus é reconhecido como um grupo de desordens heterogêneas com elementos comuns de hiperglicemia e intolerância à glicose, devido à deficiência de insulina, diminuição da efetividade na secreção da insulina, ação da insulina ou ambos (**Amos, 1997**).

A hiperglicemia crônica do diabetes está associada com danos a longo prazo, disfunções e falha de vários órgãos, e, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (**The Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1999**).

A prevalência do diabetes no mundo inteiro está estimada em cerca de 171.000.000 de pessoas (**World Health Organization, 2000**) atingindo 299 milhões até o ano de 2025 (**World Health Organization, 1997**) e custa mais de \$98 bilhões de dólares em relação aos custos de saúde (**Mclaughlin, 2003**).

Segundo um estudo multicêntrico realizado no Brasil (Belém, Brasília, Fortaleza, João Pessoa, Porto Alegre, Recife, Rio de Janeiro, Salvador e São Paulo) sobre a prevalência de diabetes mellitus entre os anos de 1986 e 1988, foi observado que a menor cifra de prevalência encontra-se na cidade de Brasília (5,22%) e as maiores em São Paulo (9,66%) e Porto Alegre (8,89%). Além disso, em relação à prevalência do diabetes mellitus de acordo com o sexo, foi observado uma prevalência média de 7,65% nas mulheres e 7,47% nos homens. Em relação à prevalência desta doença de acordo com a idade, foi demonstrado que há um aumento da mesma à medida que se avança nas faixas etárias, com uma elevação mais aguda na 6ª década (faixa 50-58 anos) (**Sociedade Brasileira de Diabetes, 2006**).

O diabetes pode ser classificado de várias formas. Dentre elas, as duas maiores são: diabetes mellitus insulino-dependente (DMID, tipo 1 diabetes) e diabetes mellitus não-insulino-dependente (DMNID, tipo 2 diabetes) (**The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1999**).

3.1 Diabetes Mellitus tipo 1

O Diabetes tipo 1 conhecido como Diabetes Mellitus insulino-dependente, ocorre em crianças, adolescentes e jovens adultos.

O diabetes Tipo 1 aparece como resultado de uma destruição das células beta produtoras de insulina como uma resposta auto-imune (**Chausmer, 1998**).

A destruição da auto-imunidade das células beta tem predisposição múltipla genética e está também relacionada a fatores de meio ambiente que ainda são pobremente definidos (**The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1999**).

3.2 Diabetes Mellitus tipo 2

O diabetes tipo 2 é a forma mais prevalente da doença, geralmente assintomática e não diagnosticada durante vários anos (**American Diabetes Association, 1998**).

Sabe-se que o diabetes do tipo 2 possui um fator hereditário maior que o tipo 1. Além disso, há uma grande relação com a obesidade e o sedentarismo. Sua incidência é maior após os 40 anos (**Sociedade Brasileira de Diabetes, 2006**).

Os principais sintomas do diabetes mellitus tipo 2 são: infecções freqüentes, alteração visual, dificuldade na cicatrização de feridas, formigamento nos pés, furunculose, polidipsia (muita sede), poliúria (micções freqüentes), perda de peso, às vezes com polifagia (compulsões em comer) (**The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1999**).

O diabetes tipo 2 é cerca de 8 a 10 vezes mais comum que o tipo 1 e pode responder ao tratamento com dieta e exercício físico. Outras vezes, vai necessitar de

medicamentos orais e, por fim, a combinação destes com a insulina (**Sociedade Brasileira de Diabetes, 2006**).

Atualmente, existem várias substâncias que auxiliam o tratamento do diabetes Tipo 2, diferenciadas pela maneira como agem no organismo. Caracterizam-se principalmente em três grupos de medicamentos: 1) os que auxiliam a secreção de insulina; 2) aqueles que diminuem a velocidade de digestão dos carboidratos e 3) os que diminuem a resistência insulínica (**Sociedade Brasileira de Diabetes, 2006**).

3.3 Resistência à insulina

Segundo **Reaven (1988)**, o termo resistência à insulina está relacionado às ações da insulina sobre a homeostase da glicose e é definido como a resposta biológica subnormal a uma determinada concentração de insulina.

A resistência à insulina é um aspecto fundamental da etiologia do diabetes tipo 2 (**Kahn, 2000**). Dessa forma, a maioria dos pacientes que desenvolve diabetes tipo 2 é resistente à insulina e a hiperglicemia ocorre quando esses pacientes não podem mais suportar o grau de hiperinsulinemia compensatória para prevenir a descompensação bruta da homeostase da glicose (**McLaughlin, 1997**). A resistência à insulina vem sendo associada à aterosclerose prevalente (**Howard 1996**), hipertrigliceridemia (**Moro, 2003**), intolerância a glicose, hiperlipidemia, hiperuricemia, hipertensão (**Bonora, 1998**) e doença ovariana policística (**Kahn, 2000**).

Vários métodos alternativos para avaliar a sensibilidade à insulina têm sido propostos durante as últimas duas décadas (**Bonora, 2000**).

A resistência à insulina pode ser medida utilizando-se a técnica Clamp glicose (**DeFronzo, 1979**) em que esse método é considerado o padrão ouro para avaliar a sensibilidade à insulina (**Karelis, 2004**), entretanto, esse método é laborioso, caro e inadequado para escalas grandes ou estudos epidemiológicos (**Bonora, 2000**).

Matthews (1985) apresentaram o HOMA (The Homeostasis Model

Assessment) que estuda a função beta (% B) e a resistência à insulina (%R) como porcentagens de uma população de referência normal. O teste conhecido como HOMA foi descrito em 1985 por David Matthews e é de execução simples e exige apenas a determinação da glicemia e da insulinemia de jejum. A estimativa da resistência à insulina é calculada através da seguinte fórmula:

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \text{glicemia (mmol/L)} \times \text{insulina (uU/mL)} / 22,5 \text{ (Acosta, 2002).}$$

Este método permite avaliar indivíduos em diferentes condições de gravidade de resistência à insulina. Além disso, é mais barato e de maior facilidade de realização e utilização em larga escala (**Geloneze 2001**).

3.4 Zinco

Vários estudos vêm investigando o papel do zinco na secreção da insulina e no metabolismo. (**Marchesini, 1998; Rossetti 1990**).

O zinco é um mineral que exerce diversas funções no metabolismo energético e atua como componente de várias enzimas essenciais para o metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas sendo importante para a manutenção do apetite, do paladar, da capacidade de cicatrização, visão noturna, crescimento e desenvolvimento (**Prasad, 1983**).

Sua absorção ocorre predominantemente no jejum (**Cousins, 1990**). O zinco combina-se no plasma e, após liberar-se dos alimentos, formam-se complexos ligantes endógenos e exógenos com a histidina, ácido cítrico e ácido picolínico. A absorção acha-se relacionada com a concentração intestinal intraluminal. Passa para a corrente sanguínea portal por processo ativo. Combina-se no plasma e no sangue com albuminas e ácidos no teor de 55% e com 40% com macroglobulinas, não se destinando a uso metabólico. Armazena-se no fígado, tecido muscular, unhas, pâncreas e ossos. A excreção é feita pela via urinária, cabelo, escamações da pele e sêmen (**Franco, 1992**).

A recomendação diária de zinco para as mulheres é de 12mg e para homens 15mg (**Marchesini, 1998; Marreiro, 2004**). O excesso da ingestão de zinco a ponto de toxicidade (100 a 300mg/dia) é raro. Entretanto, uma suplementação contínua de zinco irá interferir com a absorção de cobre. O sulfato de zinco em quantidades de 2 g/dia ou mais pode causar irritação gastrointestinal e vômito (**Anderson, 2002**). O zinco está diretamente envolvido na funcionabilidade da insulina, um importante hormônio anabólico produzido pelo pâncreas (**Tallman, 1999**).

Quando os íons de zinco estão disponíveis e presentes, há menos necessidade de insulina, porque o zinco ajuda a aumentar a atividade da mesma. As moléculas de insulina estão estocadas junto com íons de zinco nas células beta. As células beta também sempre secretam uma considerável quantidade de zinco simultaneamente com a insulina. Se há zinco livre disponível no sangue, as células beta também contêm mais zinco e menos insulina secretada. Se o zinco no sangue diminui, as células beta também recebem menos zinco e mais insulina é secretada. Zinco e insulina estão em uma situação equilibrada (**Sprietsma, 1994**).

A depleção de zinco em ratos diminui a atividade da insulina e há melhora da atividade deste hormônio após suplementação com este mineral (**Faure, 1991**).

Em adipócitos de ratos, o zinco tem um potente efeito estimulatório da lipogênese, similar à ação da insulina. A importância do zinco na interação zinco/adipócito deve-se ao efeito sobre o aumento da capacidade de ligação da insulina aos seus receptores (**Coulston, 1980**).

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo/ Escola Paulista de Medicina (Apêndice 03) e o projeto vem sendo publicado na Cochrane Library issue 3 do ano de 2006. O método desta pesquisa seguiu as recomendações para a realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane (**Clarke, 2000**). A formatação desta tese segue as normas descritas pelo livro “Como elaborar sua tese: estrutura e referências” publicado no ano de 2005.

4.1 Tipo de Estudo

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e quase-randomizados.

4.2 Local

O estudo foi desenvolvido no Centro Cochrane do Brasil (Cochrane) na Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM e na Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da UNIFESP/EPM.

4.3 Amostra

4.3.1 Tamanho da amostra

Amostra de conveniência, sendo incluídos todos os estudos encontrados que preencheram os critérios de inclusão descritos abaixo.

4.4 Critérios de inclusão

4.4.1 Tipo de estudos incluídos

Ensaio clínico randomizado nos quais a suplementação de zinco foi utilizada na prevenção de diabetes mellitus tipo 2.

4.4.2 Tipo de participantes

Adultos vivendo na comunidade, acima de 18 anos de idade com resistência à insulina. Pacientes diabéticos foram excluídos de acordo com os parâmetros validados.

4.4.3 Tipos de Intervenções

- **Intervenção de Interesse:** suplementação de zinco (diferentes doses de zinco);
- **Grupo Controle:** placebo ou nenhuma intervenção.

4.4.4 Desfechos clínicos estudados

Desfechos Primários:

- Incidência de diabetes mellitus tipo 2.

Desfechos Secundários:

- Diminuição da resistência à insulina (medida através do índice HOMA);
- Qualidade de vida;
- Mortalidade;
- Custos;
- Efeitos adversos (cefaléia, diarreia, gastrite, etc);
- Nível de colesterol, nível de colesterol LDL, nível de colesterol HDL e ou triglicérides, concentração de leptina;
- Obesidade (massa corporal, dobras cutâneas, circunferência da cintura, razão cintura-quadril);
- Adequação do peso;
- Outros.

4.5 Localização dos estudos

Dois revisores (Vânia Maria Beletate Bauermeister e Regina Paolucci El Dib) avaliaram independentemente os títulos e os resumos de todos os relatos de ensaios clínicos identificados na busca eletrônica. Quando possível, os estudos que parecessem preencher os critérios de inclusão foram obtidos. A partir desta ação, foi criada uma coleção de estudos para serem avaliados pelos revisores (Figura 01).

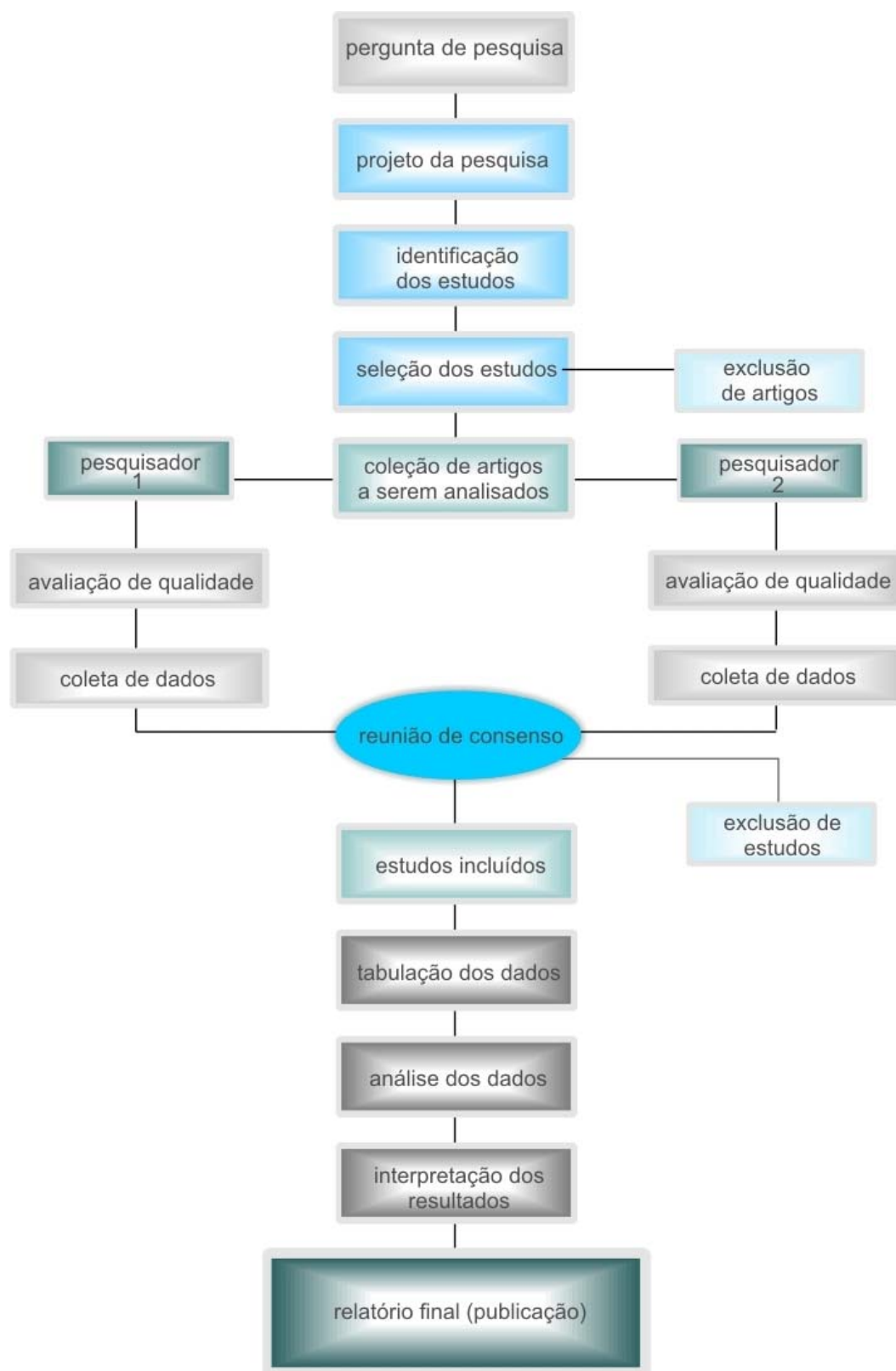


Figura 01 – Fluxograma da estratégia da revisão sistemática (adaptado de Ross SD, Allen E, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly J, Sheinhait IA. Systematic review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. Evidence report number 1 (Contract 290-97-0016 to Metaworks, Inc.) Rockville MD: Agency for Health Care Policy and Research. February 1999).

4.5.1 Estratégia de busca para identificação dos estudos

Não houve restrição de idiomas. Os estudos foram obtidos através das seguintes fontes: Medline (1966-2005), Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane – CENTRAL (2005, edição 1), Embase (1980-2005) e Lilacs (1982-2005). Foi utilizada uma estratégia de busca geral, adaptável às características de cada base de dados, para se identificar estudos envolvendo suplementação de zinco. As referências de estudos relevantes foram verificadas para citações adicionais de interesse:

(zinc or (serum Zinc Level)) and ((randomised controlled trial*) or (controlled trial))

As estratégias para identificação do tipo de estudo para as seguintes bases de dados foram:

LILACS via Bireme

(Pt randomized controlled trial) OR (Pt controlled clinical trial) OR (Mh randomized controlled trials) OR (Mh random allocation) OR (Mh double blind method) OR (Mh single blind method) AND NOT (Ct animal) AND NOT (Ct human and Ct animal) OR (Pt clinical trial) OR (Ex E05.318.760.535\$) OR (Tw clin\$) AND (Tw trial\$) OR (Tw ensa\$) OR (Tw estud\$) OR (Tw experim\$) OR (Tw investiga\$) OR (Tw singl\$) OR (Tw simple\$) OR (Tw doubl\$) OR (Tw doble\$) OR (Tw duplo\$) OR (Tw trebl\$) OR (Tw trip\$) AND (Tw blind\$) OR (Tw cego\$) OR (Tw ciego\$) OR (Tw mask\$) OR (Tw mascar\$) OR (Mh placebos) OR (Tw placebo\$) OR (Tw random\$) OR (Tw randon\$) OR (Tw casual\$) OR (Tw acaso\$) OR (Tw azar) OR (Tw aleator\$) OR (Mh research design) AND NOT (Ct animal) AND NOT (Ct human and Ct animal) OR (Ct comparative study) OR (Ex E05.337\$) OR (Mh follow-up studies) OR (Mh prospective studies) OR (Tw control\$) OR (Tw prospectiv\$) OR (Tw volunt\$) OR (Tw volunteer\$) AND NOT ((Ct animal) AND NOT (Ct human and Ct animal))

MEDLINE via Pubmed

randomized controlled trial [Publication Type] OR controlled clinical trial [Publication Type] OR randomized controlled trials [MeSH Terms] OR random allocation [MeSH Terms] OR double blind method [MeSH Terms] OR single blind method [MeSH Terms] OR clinical trial [Publication Type] OR clinical trials [MeSH Terms] OR (clinical* [Text Word] AND trial* [Text Word]) OR single* [Text Word] OR double* [Text Word] OR treble* [Text Word] OR triple* [Text Word] OR placebos [MeSH Terms] OR placebo* [Text Word] OR random* [Text Word] OR research design [MeSH Terms] OR comparative study [MeSH Terms] OR evaluation studies [MeSH Terms] OR follow-up studies [MeSH Terms] OR prospective studies [MeSH Terms] OR control* [Text Word] OR prospectiv* [Text Word] OR volunteer* [Text Word]

EMBASE via Ovid

#Search History 1. Randomized controlled trial/ 2. Controlled study/ 3. Randomization/ 4. Double blind procedure/ 5. Single blind procedure/ 6. Clinical trial/ 7. (clinical adj5 trial\$).ti,ab,hw. 8. ((doubl\$ or singl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,hw. 9. Placebo/ 10. Placebo\$.ti,ab,hw. 11. Random\$.ti,ab,hw. 12. Methodology.sh. 13. latin square.ti,ab,hw. 14. crossover.ti,ab,hw. 15. cross-over.ti,ab,hw. 16. Crossover Procedure/ 17. Drug comparison/ 18. Comparative study/ 19. (comparative adj5 trial\$).ti,ab,hw. 20. (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab,hw. 21. exp "Evaluation and Follow Up"/ 22. Prospective study/ 23. or/1-22 24. animal/ not (human/ and animal/) 25. 23 not 24

- **Busca manual de referências de ensaios clínicos em revistas relevantes, entre outros.**
- **Contato com autores: os autores foram contatados, quando necessário, via e-mail, para informações adicionais .**
- **Contato com especialistas da área.**

4.6 Seleção dos estudos

Títulos e resumos de trabalhos identificados através da estratégia descrita anteriormente foram analisados por dois revisores independentemente (VMBB e RPED) para identificar e selecionar os estudos que responderam aos critérios de inclusão dessa revisão. A concordância foi alcançada pelo consenso após a avaliação do texto completo do trabalho e após contato com os autores para informações adicionais quando necessárias.

Os revisores avaliaram os títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca, classificando-os em:

- **selecionados para análise**, dos quais solicitou-se uma cópia do artigo na íntegra para avaliá-lo;
- **não selecionados**: estudos fora do tema da revisão.

4.7 Análise de qualidade

Os seguintes aspectos metodológicos foram analisados e assumidos como critérios de qualificação dos estudos primários de interesse, quanto ao risco de ocorrência de viés (Alderson, 2004) (Anexo 02). Viés é todo erro sistemático – erro de qualidade – durante a elaboração, planejamento, condução e interpretação dos resultados de um estudo.

- **Viés de seleção:**

Houve ocultação da alocação e a mesma foi adequada? Ocultação da alocação se refere a impossibilidade do pesquisador prever qual será a alocação do próximo participante em ambos os grupos estudados – grupo de intervenção e grupo controle (placebo).

- A.** Ocultação da alocação adequada (por envelopes selados, farmacêutico, uma terceira pessoa não envolvida no estudo, etc);
- B.** Ocultação da alocação com método desconhecido - não descrita e detalhes impossíveis de serem adquiridos mediante contato com os autores dos estudos primários;
- C.** Ocultação da alocação inadequada (o pesquisador consegue prever qual será a alocação do próximo participante, em outras palavras, não houve sigilo na geração da alocação);
- D.** Não realizada.

Como foi a geração da alocação? A geração da alocação é a forma em que a randomização foi realizada.

- A.** Geração da alocação adequada (por central computadorizada, tabela randômica, etc);
- B.** Geração da alocação com método desconhecido - não descrita e detalhes impossíveis de serem adquiridos mediante contato com os autores dos estudos primários;
- C.** Geração da alocação inadequada (i.e. alternada, seqüencial, por data de nascimento, etc);
- D.** Não realizada.

- ***Viés de Detecção***

O viés de detecção refere-se ao mascaramento dos desfechos a serem avaliados pelo investigador, em outras palavras, o investigador que irá avaliar os resultados não poderá saber em qual grupo o participante foi alocado.

Os desfechos foram avaliados cegamente?

CRITÉRIO ATENDIDO. Adequado: avaliador desconhece o tratamento designado na qual está coletando os dados;

INCERTO. Não descrito: o cegamento do avaliador não foi reportado e não pôde ser verificada por contato com os autores;

CRITÉRIO NÃO ATENDIDO. Não adequado: avaliadores cientes do grupo para o qual o participante foi alocado.

- **Viés de Perdas:**

O viés de perdas refere-se às perdas e desistências ocorridas desde a randomização até o final do seguimento do estudo. As perdas e desistências devem ser descritas e reportadas no estudo e não poderão exceder 20% das mesmas, segundo o Handbook da Colaboração Cochrane.

As perdas são descritas?

CRITÉRIO ATENDIDO: Adequado: menor que 20% e igualmente para ambos os grupos de comparação

INCERTO: Não descrito: não descrito no artigo ou pelos autores

CRITÉRIO NÃO ATENDIDO: Não adequado: maior que 20% e/ou diferentes para ambos os grupos de comparação.

4.8 Extração dos dados

Dois revisores extraíram os dados dos artigos (VMBB e RPED) que responderam aos critérios de inclusão descritos anteriormente. Um formulário padronizado foi utilizado para extrair as seguintes informações: características do estudo (desenho, método de randomização, geração e ocultação de alocação);

participantes; intervenções; desfechos clínicos (tipos de desfechos mensurados – dicotômico ou contínuo, efeitos adversos, etc). O formulário foi baseado no Cochrane Handbook (Anexo 01).

4.8.1 Dados dos Estudos Incluídos

Os dados dos estudos incluídos foram apresentados em tabelas com as seguintes características:

- **Métodos** (desenho de estudos, multicêntrico ou não, período do estudo, tamanho de amostra, geração da alocação, ocultação da alocação, avaliadores “cegos” para os tratamentos e para os desfechos avaliados, perdas e análise por intenção de tratar);
- **Participantes** (Número de participantes, idade, sexo, critério de inclusão e exclusão, local do estudo e seguimento dos participantes);
- **Intervenções** (intervenção e grupo controle, dose, administração e duração da intervenção);
- **Desfechos avaliados** (desfecho primário (incidência de diabetes mellitus tipo 2) e desfechos secundários (diminuição da resistência à insulina (medida através do índice de HOMA); qualidade de vida; mortalidade; custos; efeitos adversos; etc), e tipos de desfechos mensurados: dicotômicos ou contínuos);
- **Observações:** potencial de conflito de interesse dos autores envolvidos nos estudos, etc.

Para dados dicotômicos foi calculado, quando possível, o risco relativo (proporção de eventos no grupo de tratamento em relação à proporção de eventos no grupo controle) com intervalo de confiança a 95%. Tais estimativas foram calculadas a partir da abordagem de análise por intenção de tratar (ITT). Os efeitos estimados foram combinados, quando possível, usando o modelo de efeito randômico (**DerSimonian, 1986**), que considera os resultados desviantes (*outliers*), em função de heterogeneidades de natureza clínica e metodológica, mesmo quando desconhecidos.

Para dados contínuos, os mesmos foram expressos como médias e desvios-padrão, foi calculada a proporção de média ponderada (DMP) com intervalo de confiança a 95%.

5.1 Heterogeneidade

As causas potenciais da heterogeneidade entre os estudos foram exploradas e analisadas quando possível. A análise de sensibilidade será realizada, caso haja necessidade, para investigar a influência da qualidade dos ensaios, incluindo randomização, nos resultados gerais.

As inconsistências entre estudos somados em uma metanálise foram quantificadas utilizando-se o teste de heterogeneidade $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$, sendo **Q** o qui-quadrado e, **df** o grau de liberdade. Assumirá presença de heterogeneidade quando $I^2 > 50\%$ (**Higgins, 2003; Alderson, 2004**).

5.2 Análise de subgrupo

A análise de subgrupo foi planejada e realizada considerando os diferentes tipos de parâmetros antropométricos e de bioimpedância, perfil lipídico, nutrientes presentes na alimentação, concentração de zinco no plasma e no eritrócito, volume urinário e excreção urinária de zinco, valores medianos da concentração de insulina, leptina e glicose de jejum. Além disso, consideramos os diferentes pontos de cortes durante a vigência da definição da resistência à insulina e do diabetes mellitus tipo 2.

5.3 Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade foi planejada para verificar possíveis diferenças nos resultados de dois métodos de análise: análise por intenção de tratar e análise de dados disponíveis.

5.4 Metanálises

Quando os dados de mais de um estudo forem homogêneos e adequados em relação à metodologia empregada e seus respectivos desfechos clínicos semelhantes, os dados seriam combinados em uma metanálise, utilizando-se o software **Review Manager 4.2**, desenvolvido pela Cochrane Collaboration. Como houve apenas um ensaio clínico que respondeu aos critérios de inclusão dessa revisão, não foi possível realizar a metanálise.

6.1 Descrição dos Estudos Incluídos

Foram identificados através da estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas PubMed via Medline, Embase, CENTRAL (base de dados da Cochrane Library) e LILACS aproximadamente 301 títulos. Seguindo a verificação dos artigos na íntegra apenas dois deles foram considerados para inclusão nesta revisão. Um dos estudos foi excluído (**Marchesini, 1998**) pelo motivo de ser uma série de casos (veja 'tabela do estudo excluído' – apêndice 01). E apenas um estudo preencheu todos os critérios de inclusão desta revisão (**Marreiro, 2002**) (veja 'tabela do estudo incluído' – apêndice 02).

6.2 Estudo Incluído

- **Desenho do estudo**

Ensaio clínico quase-randomizado.

- **Participantes e duração do ensaio clínico**

56 mulheres obesas com tolerância normal à glicose (idade: 25-45 anos, índice de massa corpórea (IMC) = $36,2 \pm 2,3 \text{ kg/m}^2$). Seguimento: quatro semanas.

- **Tipos de intervenções**

Tratamento com zinco 30 mg uma vez ao dia administrado oralmente durante 4 semanas (n=28) ou placebo uma vez ao dia administrado oralmente por 4 semanas (n=28).

- **Tipos de desfechos avaliados**

Diminuição da resistência à insulina, parâmetros antropométricos, parâmetros de dieta, concentração de leptina, concentração de insulina, concentração de zinco nos eritrócitos, concentração de zinco na urina, metabolismo lipídico e glicose de jejum.

6.3 Qualidade metodológica dos estudos

6.3.1 Randomização e descrição das perdas

Marreiro et al. (2002), não descreveram o método de ocultação de alocação. Entretanto, houve menção da geração de alocação como seqüencial, caracterizando este estudo como ensaio clínico quase-randomizado. O estudo foi, dessa maneira, classificado como B (duvidoso) para a ocultação da alocação e inadequado (C) para geração de alocação. Em relação ao mascaramento dos desfechos a serem avaliados e da alocação do tratamento o estudo foi classificado como 'CRITÉRIO ATENDIDO' (preencheu os critérios de qualidade metodológica), porque a autora cita na tese que o estudo foi '*duplo-cego*'. O viés de atrito (perdas) não foi reportado, dessa forma, o estudo foi classificado para este item como duvidoso (incerto).

• Comparação 01: Suplementação de zinco versus placebo

Review: Suplementação de zinco na prevenção primária de diabetes mellitus tipo 2
 Comparison: 01 Suplementação de zinco versus placebo
 Outcome: 01 Parâmetros antropométricos após o tratamento

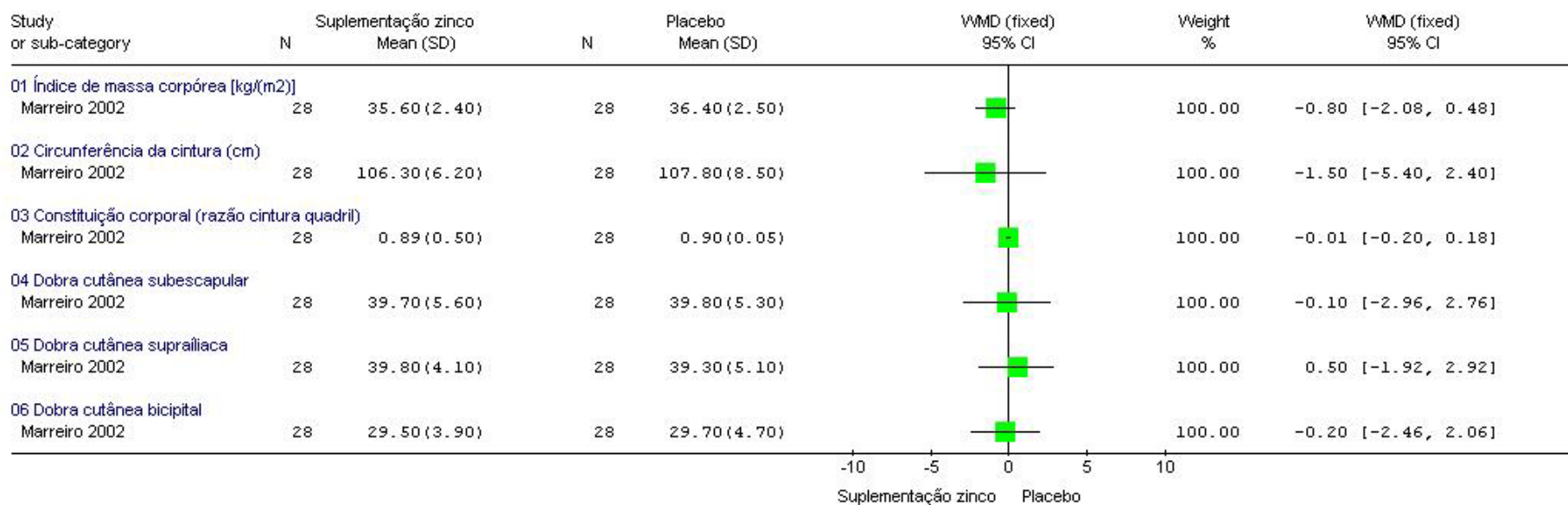


Figura 02- Representação de metanálise com apenas um estudo (**Marreiro, 20002**) que comparou suplementação de zinco versus placebo, sendo esperado como desfecho os parâmetros antropométricos (índice de massa corpórea, circunferência da cintura, razão cintura quadril, dobra cutânea subescapular, dobra cutânea supraílica e dobra cutânea bicipital) após o tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das subcategorias apresentadas, bem como, no total destas subcategorias (WMD -0.03 [IC95% -0.21,0.15]).

Review: Suplementação de zinco na prevenção primária de diabetes mellitus tipo 2
 Comparison: 01 Suplementação de zinco versus placebo
 Outcome: 02 Metabolismo lipídico

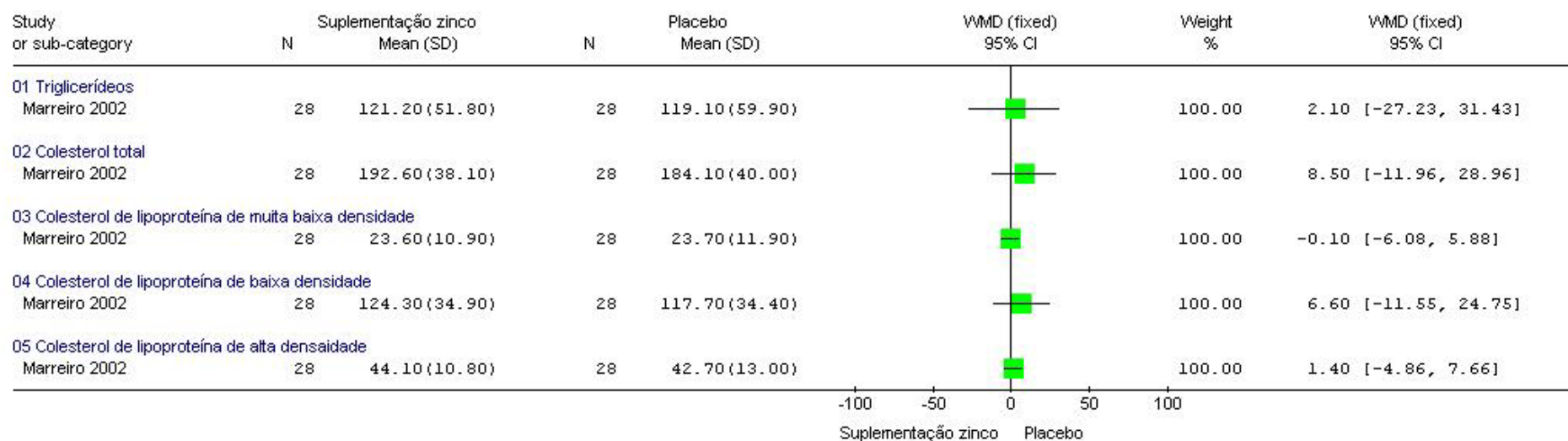


Figura 03- Representação de metanálise com apenas um estudo (**Marreiro, 2002**) que comparou suplementação de zinco versus placebo, sendo esperado como desfecho o metabolismo lipídico (triglicérides, colesterol total, colesterol de lipoproteína muito baixa densidade, colesterol de lipoproteína de baixa densidade e colesterol de lipoproteína de alta densidade). Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das subcategorias apresentadas, bem como, no total destas subcategorias (WMD 1.26 [IC95% -2.82,5.34]).

Review: Suplementação de zinco na prevenção primária de diabetes mellitus tipo 2
 Comparison: 01 Suplementação de zinco versus placebo
 Outcome: 03 Comparação de ingestão calórica em mulheres obesas

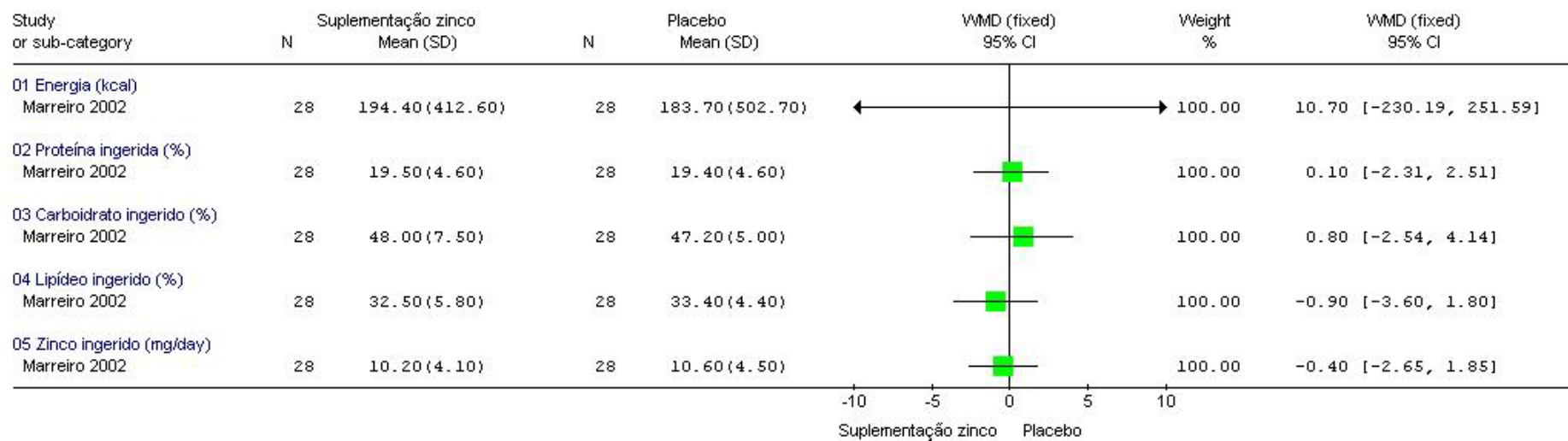


Figura 04- Representação de metanálise com apenas um estudo (**Marreiro, 2002**) que comparou suplementação de zinco versus placebo, sendo esperado como desfecho a comparação de energia e dos nutrientes presentes na alimentação (proteína, carboidrato, lipídeo e zinco) das pacientes obesas. Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das subcategorias apresentadas, bem como, no total destas subcategorias (WMD -0.19 [IC95% -1.49, 1.11]).

- **Análise de sensibilidade**

- a) Modificando os critérios de inclusão (tipos de participantes, intervenções, variáveis estudadas e pontos de corte metodológicos): esta análise não foi realizada devido ao único estudo incluído;
- b) Excluindo ensaios clínicos não publicados: esta análise não foi realizada, pois não foram encontrados ensaios clínicos publicados;
- c) Incluindo ou excluindo ensaios clínicos onde há alguma ambigüidade nos critérios de inclusão utilizados: esta análise não foi realizada devido ao único estudo incluído;
- d) Excluindo ensaios clínicos de baixa qualidade metodológica: esta análise não foi realizada devido ao único estudo incluído;
- e) Reanalizando os dados, colocando uma margem razoável de valores para dados perdidos: esta análise não foi realizada porque não havia dados perdidos;

- **Análise de heterogeneidade**

Esta análise não foi realizada devido ao único estudo incluído.

- **Avaliação gráfica de heterogeneidade pelo teste do gráfico do funil (*funnel plot*)**

Esta análise não foi realizada devido ao único estudo incluído nesta revisão.

- **Metanálises**

Não houve possibilidade de combinar os resultados, pois apenas um estudo preencheu os critérios de inclusão desta revisão sistemática. Dessa maneira, apenas realizamos representações de metanálises com apenas um estudo.

- **Atualização e aprimoramento da revisão sistemática**

As atualizações desta revisão sistemática serão realizadas anualmente. A versão atualizada pode ser encontrada na Cochrane Library¹. Mesmo se não houver nenhum ensaio clínico aleatório importante encontrado nessa atualização anual ou nenhuma correção maior for indicada, a data da última busca de ensaios clínicos randomizados será colocada na seção de estratégia de busca desta revisão.

¹ The Cochrane Library [database on disk, internet, and CD-ROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 2006. Issue 3 e posteriores.

Na prevenção primária de diabetes mellitus tipo 2, as evidências existentes não são suficientes para provar a efetividade e segurança da suplementação de zinco quando comparado ao placebo ou nenhuma intervenção, não sendo possível comprovar nossa hipótese. Isto se deve à quantidade e qualidade metodológica do único ensaio clínico encontrado na literatura, influenciando na validade interna e externa do estudo (aplicabilidade na prática clínica).

O único ensaio clínico quase-randomizado identificado pela busca manual (**Marreiro, 2002**) não avaliou um desfecho clínico, que é mais importante para determinar a efetividade da suplementação de zinco na prevenção de diabetes mellitus tipo 2, que seria a incidência de diabetes mellitus tipo 2.

De acordo com os nossos resultados encontrados, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de comparações (suplementação de zinco versus placebo) em relação a nenhum dos desfechos clínicos avaliados pela (**Marreiro, 2002**).

Em relação aos parâmetros antropométricos avaliados após o tratamento com suplementação de zinco e placebo (índice de massa corpórea, circunferência da cintura, razão cintura quadril, dobra cutânea subescapular, dobra cutânea suprailíaca e dobra cutânea bicipital), não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma das subcategorias apresentadas, bem como, no total destas subcategorias (Figura 02). Isso ocorreu em todas as representações de metanálises realizadas nesta versão da revisão relacionados aos seguintes desfechos clínicos: metabolismo lipídico, comparação de energia e dos nutrientes presentes na alimentação (proteína, carboidrato, lipídeo e zinco) das pacientes obesas (Figura 03 e 04).

Essas afirmações são reforçadas pela qualidade metodológica deste estudo devido à adequada formulação da questão clínica, busca exaustiva através das bases de dados eletrônicas, busca manual, seleção, identificação e extração de dados dos estudos checados independentemente por dois revisores, avaliação e interpretação crítica dos artigos em potencial. Embora consideramos como critério de inclusão estudos quase-randomizados, isso nos proporcionou trabalharmos e verificarmos pelo menos um estudo encontrado durante a busca manual (o único estudo incluído nesta

revisão). Dessa maneira, estávamos sujeitos à ocorrência de vieses e, isso seria tratado nas análises estatísticas se houvesse outros estudos de boa qualidade metodológica (ensaios clínicos randomizados) incluídos.

Além disso, consideramos como limitações desta revisão a pobreza da literatura em relação às evidências encontradas que são insuficientes para embasar nossa prática clínica até o momento.

A autora cita em seu trabalho uma diferença estatisticamente significativa entre os dados pré e pós-tratamento em relação à insulina apenas no grupo de zinco. Entretanto, para os demais desfechos avaliados pelo estudo incluído (concentração de zinco no plasma e no eritrócito, volume urinário e excreção urinária de zinco, insulina, leptina e glicose de jejum) não foi possível realizar representações de metanálises devido aos dados reportados não serem completos, ou seja, a autora reportou apenas a média e a variação mínima e máxima, deixando de descrever o desvio padrão dos desfechos descritos anteriormente. Dessa maneira, podemos dizer que o estudo incluído, além de ter uma validade interna inadequada, possui ausência de dados para serem avaliados.

Tentamos entrar em contato com a autora do estudo para adicionais informações no primeiro semestre de 2005, entretanto, não obtivemos retorno.

Em relação a outros agentes hipoglicêmicos utilizados no tratamento do diabetes mellitus não dependente de insulina que não a modificações na dieta, encontra-se a metformina que melhora o controle glicêmico aumentando a sensibilidade à insulina e diminuindo a absorção intestinal de glicose. Em mulheres com síndrome do ovário policístico, o uso da metformina está associado com uma redução de diabetes gestacional de 31% para 3% (**Glueck, 2002**). Além disso, comprovaram que a metformina é uma medicação candidata a agir como intervenção a longo prazo para a prevenção do diabetes (**Fontbonne, 1996**).

Portanto, nesse momento, há ausência de evidências suficientes para recomendar ou refutar o uso de suplementação de zinco em mulheres obesas para a prevenção primária de diabetes mellitus tipo 2.

7.1 Discussão do Método

- **Pergunta da pesquisa**

Para a realização desta revisão sistemática foram cogitados alguns questionamentos, no sentido de tentar, ao mesmo tempo, uma pergunta não tão ampla e nem tão restrita, devido ao envolvimento de diferentes variáveis e fatores.

Foi realizada uma pesquisa preliminar para encontrar ensaios clínicos randomizados que avaliassem a suplementação de zinco na prevenção primária de diabetes mellitus tipo 2 comparado ao placebo ou nenhuma intervenção, entretanto foi encontrado apenas um estudo sobre o assunto. Dessa maneira, nos questionamos e contatamos o grupo responsável da Colaboração Cochrane por esta revisão solicitamos que a revisão pudesse abranger, também, a parte de tratamento com suplementação de zinco em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Infelizmente, o grupo da Colaboração Cochrane não permitiu a ampliação da questão clínica para revisarmos as questões de tratamento com suplementação de zinco.

- **Tipo de estudo**

Para responder perguntas sobre tratamento e prevenção de qualquer situação clínica, o melhor desenho de estudo primário é o ensaio clínico randomizado. O melhor desenho de estudo secundário é uma revisão sistemática que tem por objetivo reunir estudos primários, avaliá-los criticamente e, quando possível, somar os resultados de ensaios clínicos semelhantes em uma metanálise (análise quantitativa). Isto porque os ensaios clínicos randomizados, quando de boa qualidade metodológica (validade interna do estudo), apresentam um maior índice de confiança e menor ocorrência de viés (erro sistemática durante a elaboração, condução e planejamento de um estudo) em comparação com outros desenhos de estudos retrospectivos e prospectivos. A revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, quando de qualidade metodológica adequada, é o tipo de estudo de melhor aproveitamento e,

considerado o nível I de evidências para a tomada de decisão aos cuidados de saúde em se tratando de intervenções e prevenção. Foi a partir desta premissa que foi concebida esta revisão sistemática.

- **Tipo de Intervenção**

Consideramos avaliar a suplementação de zinco na prevenção primária de diabetes mellitus tipo 2, pois ao longo destas últimas décadas, um grande número de trabalhos focou na possível associação benéfica entre o zinco e a diminuição à resistência a insulina (**Niewoehner, 1986; Marreiro, 2004; DiSilvestro, 2000; Quilliot, 2000; Anderson, 2001; Yoshikawa 2002; etc**).

- **Seleção dos estudos**

A seleção dos estudos realizada por dois revisores tinha como critério essencial capturar apenas os ensaios clínicos randomizados ou quase-randomizados, através da leitura do título do artigo, do resumo e da sua sessão de métodos, de maneira independente. Em virtude disso, a probabilidade de ocorrer erros de seleção foi mínima.

- **Coleta de dados**

Os dados do único estudo incluído foram coletados e apenas os dados concernentes ao protocolo desta tese foram analisados, quando possível.

8 CONCLUSÕES

8.1 Implicações para a prática clínica

A melhor evidência disponível no momento sobre o uso de suplementação de zinco na prevenção primária de diabetes mellitus tipo 2 é baseada em apenas um ensaio clínico quase-randomizado com mulheres obesas. Não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum dos desfechos avaliados pelo ensaio clínico. Dessa maneira, há ausência de evidências suficientes para recomendar ou refutar o uso de suplementação de zinco na prevenção primária de diabetes mellitus tipo 2.

8.2 Implicações para a pesquisa científica

Novos estudos devem ser incentivados com tamanho de amostra suficiente para detectar possíveis diferenças entre os grupos estudados, avaliando os mesmos desfechos de interesse, para que possam ser inseridos em uma metanálise, aumentando o poder estatístico e evidenciando o efeito da suplementação de zinco na prevenção primária de diabetes mellitus tipo 2. Além disso, manter a qualidade dos ensaios clínicos randomizados é de extrema importância para a validade interna e externa do estudo. Algumas sugestões de desfechos a serem analisados são: incidência de diabetes mellitus tipo 2, diminuição da resistência à insulina, qualidade de vida, mortalidade, custos e efeitos adversos. Há necessidade, também, de realizar revisão sistemática sobre o efeito do zinco no tratamento do diabetes mellitus tipo 2.

Apêndice 1 - Quadro dos Estudos Excluídos

Estudo	Razão da Exclusão
Marchesini 1998	<p>Série de casos.</p> <p>Os autores estudaram dez pacientes (nove homens e uma mulher) com cirrose, entre 39 e 67 anos (média de 53 anos de idade) com disfunção hepatocelular. A média de índice de massa corpórea foi de 25.6 kg/m². Todos os pacientes tinham níveis de potássio normais e, consumiam uma dieta contendo 30 a 35 kcal/kg peso corpóreo e 250 g de carboidratos e 1 g/kg de proteína durante os 3 dias precedidos do teste de tolerância a glicose. A média de zinco contida na dieta foi de 15.5 mg/d. Após a avaliação inicial, todos os pacientes receberam suplementação de sulfato de zinco (200mg três vezes por dia) durante 60 dias. Em dois casos, o período de suplementação foi limitado para 35 e 42 dias, devido a problemas não relacionados com a suplementação de zinco. Durante este período, não houve mudanças na dieta e nem tratamento medicamentoso foi permitido. O nível de zinco foi baixo a normal ou reduzido em cirrose antes do tratamento. Após a suplementação de zinco, os pacientes melhoraram numa média de cerca de 70% e era acima do limite baixo mensurado nos sujeitos saudáveis no laboratório em todos os casos, incluindo os dois pacientes que receberam suplementação de zinco por um curto período. A concentração de glicose foi menor que 8 mmol/L em todos os pacientes na avaliação inicial e não foi diferente após o tratamento com suplementação de zinco.</p>

Apêndice 2 - Quadro dos Estudos Incluídos

Marreiro 2004
<p>Método</p> <p>Desenho de estudo: ensaio clínico quase randomizado duplo-cego. 'Single-centre'. Cenário do estudo: Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo, Brasil. Período: não reportado. Tamanho de amostra: não reportado. Geração da alocação: inadequada (seqüencial/alternada). Ocultação da alocação: não reportado. Mascaramento dos desfechos: incerto (apenas citado pela autora como '<i>duplo-cego</i>' e não descrito). Perdas e desistências: não reportado (incerto). Análise por intenção-de-tratar: não reportada. Seguimento: quatro semanas.</p>
<p>Participantes</p> <p>56 mulheres obesas tolerantes a glicose (idade: 25-45 anos, índice de massa corpórea (IMC) = $36,2 \pm 2,3$ kg/m²). Critério de inclusão: 25-45 anos de idade; IMC>40 kg/m²; ausência de reposição hormonal e uso de contraceptivos orais. Critério de exclusão: pacientes com 110 mg/dl de glicose; indivíduos que estivessem tomando qualquer droga ou suplementação vitamínico-mineral; fumantes, diabetes mellitus tipo 2, síndrome policística ovariana, hipertensos e falha crônica renal.</p>
<p>Intervenção</p> <p>Os pacientes foram randomizados para receber 30 mg por dia oralmente de zinco durante 4 semanas (n=28) ou placebo diária e oralmente por 4 semanas (n=28).</p>

Desfechos clínicos de interesse

Parâmetros antropométricos; parâmetros de dieta; concentração de leptina, insulina e zinco no plasma e eritrócitos; concentração de zinco na urina; metabolismo lipídico e glicose de jejum.

Qualidade Metodológica do estudo

B.

Apêndice 3 – Relatório de aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 11 de novembro de 2005.
CEP 1447/05

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) VÂNIA MARIA BELETATE
Co-Investigadores: Regina Paolucci Del Dib; Alvaro Nagib Atallah
Disciplina/Departamento: Medicina de Urgência/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **"Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus: systematic review"**.

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Estudo de metanálise de suplementação nutricional.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: sem contato com pacientes.

OBJETIVOS: Realizar uma revisão sistemática para avaliar o efeito da suplementação de zinco na diminuição da resistência à insulina..

RESUMO: Será realizada uma revisão sistemática de literatura de ensaios clínicos randomizados. Os participantes serão adultos com idade superior a 18 anos, com resistência insulínica. Será considerado como desfecho primário a incidência do Diabetes mellitus tipo 2. A extração de dados dos estudos incluídos será realizada através de dois investigadores, independentemente, por formulário padronizado da Cochrane Collaboration. A qualidade metodológica será analisada pelo formulário do Handbook da Cochrane para avaliação da qualidade dos ensaios clínicos..

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Fundamentado na diminuição à resistência insulínica com a suplementação de zinco.

MATERIAL E MÉTODO: descritos e apresentados os instrumentos de coletas de dados.

TCLE: não se aplica.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: sem financiamento específico R\$ 2228,00.

CRONOGRAMA: 18 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: mestrado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: **06/11/2006 e 01/11/2007.**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.

2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.

3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

Anexo 01 – Formulário de extração de dados e qualidade metodológica**EXTRACTION SHEET****ID – author, year of publication:****ACTION****What will be asked to the author:****METHODS**

1. Design:
2. Multicentre or Single-centre:
3. Period:
4. Sample size:
5. Generation of allocation:
6. Allocation concealment:
7. Blinded assessment of treatment allocation:
8. Withdrawals:
9. Intention-to-treat analysis:
10. Follow-up:

PARTICIPANTS

1. N:
2. Sex:
3. Age (mean):
4. Setting:
5. Inclusion criteria:
6. Exclusion criteria:

INTERVENTION**1. *Experimental group:*****1.1 Dose:****1.2 Administration:****1.3 Times for day:**

1.4 Duration:

2. *Control group:*

2.1 Dose:

2.2. Administration:

2.3 Times for day:

2.4 Duration:

OUTCOMES

1.Primary outcome:

2. Secondary outcome:

3. Continuous or Dichotomous:

NOTES

1. Potencial de conflito de interesse:

2. Comments:

Anexo 2 – Formulário para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos.**QUALITY OF STUDY****Types of Study (randomised or quasi-randomised clinical trial)****1. Selection bias – Was allocation concealment adequate?**

- A. MET: adequate concealment of allocation ;
- B. UNCLEAR: not described, not reported;
- C. NOT MET: inadequate;
- D. Not used.

2. Detection bias – Was there a blinded assessment of outcomes?

MET: assessor unaware of the assigned treatment when collecting outcome measures;
UNCLEAR, not reported: blinding of assessor not reported and cannot be verified by contacting investigators;
NOT MET: assessor aware of the assigned treatment when collecting outcome measures.

3. Attrition bias – Were any withdrawals described?

MET: lesser than 20% and equally for both comparison groups;
UNCLEAR: not reported in paper or by authors;
NOT MET: greater than 20% or/and not equally for both comparison groups.

Anexo 3 – Protocolo Publicado na Cochrane Library

Página 1 de 9

[Imprimir](#) | [Fechar](#)

Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus [protocol]

Beletate V, Atallah AN, El Dib RP

This protocol should be cited as: Beletate V, Atallah AN, El Dib RP. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.

Background

Diabetes Mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. The chronic hyperglycemia of diabetes is associated with long-term damage, dysfunction, and failure of various organs, especially the eyes, kidneys, nerves, heart, and blood vessels ([ADA 1999](#)). For a detailed overview of diabetes mellitus, please see under 'Additional information' in the information on the Metabolic and Endocrine Disorders Group on The Cochrane Library (see 'About the Cochrane Collaboration', 'Collaborative Review Groups (CRGs)').

There are two major forms of diabetes: insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM, type 1 diabetes) and non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM, type 2 diabetes) ([ADA 1999](#)). Type 2 diabetes the most prevalent form of the disease is often asymptomatic and undiagnosed for many years ([ADA 1998](#)).

The prevalence of diabetes around the world has been estimated in around 171.000.000 of people ([WHO 2000](#)) reaching 299 million by the year 2025 ([WHO 1997](#)) and accounts for over \$98 billion in health care costs ([Tracey L 2003](#)).

The risk of developing type 2 diabetes increases with age, obesity, and lack of physical activity. Related to this, insulin resistance is a fundamental aspect of the etiology of type 2 diabetes ([Barbara B 2000](#)). This way, the majority of patients who develop type 2 diabetes are insulin resistance, and the hyperglycemia occurs when these patients can no longer support the degree of compensatory hyperinsulinemia required to prevent gross decompensation of glucose homeostasis ([Tracey L 2003](#)). The insulin resistance has been shown to be associated with prevalent atherosclerosis ([Howard 1996](#)), hypertriglyceridemia ([Moro 2003](#)), glucose intolerance, dyslipidemia, hyperuricemia, hypertension ([Bonora 1998](#)) and polycystic ovarian disease ([Barbara B 2000](#)).

- The insulin resistance can be measured by using the glucose Clamp technique ([DeFronzo 1979](#)) which method is considered the "gold standard" in the assessment of insulin sensitivity ([Karelis 2004](#)), however, this method is laborious, expensive and inadequate for large-scale or epidemiological studies ([Bonora 2000](#)). Matthews Y Cols showed the Homeostasis Model Assessment (HOMA), that derives an estimate of insulin sensitivity by simple of fasting plasma glucose and insulin concentrations. Therefore, the HOMA is a method that evaluates the sensibility or insulin resistance and the function of the β -cells. The estimate of insulin resistance is calculated with the formula: fasting serum insulin (μ U/ml)X fasting plasma glucose (mmol/L) /22,5 ([Matthews 1985](#)). Several studies have investigated the role of zinc status in insulin secretion and metabolism. The zinc seems to stimulate insulin action and insulin receptor tyrosine Kinase (IRTK) activity ([Marchesini 1998](#); [Rossetti 1990](#)).
- The daily recommendation of zinc for women is 12 mg and for men 12 mg. The studies suggest an oral supplementation of zinc sulfate from 30 to 200 mg per day. Amounts of 2 g/dia or more can cause gastrointestinal irritation and vomit ([Marchesini 1998](#); [Marreiro 2004](#)).
- The effect of supplementation with zinc was assessed in 10 patients with cirrhosis, such supplementation corresponds approximately 136 mg zinc per day. The 10 cirrhotic patients presented impaired glucose tolerance and deficiencies in zinc. The study shows that zinc supplementation produces significant improvement in glucose disposal. Probably the action of zinc would be related to the increasing activity of the insulin independent glucose transporters GLUT 1 and GLUT2 ([Marchesini 1998](#)).
- The Impaired glucose tolerance (IGT) and Impaired fasting glucose (IFG) are associated with the insulin resistance. IFG and IGT refer to a metabolic stage intermediate between normal glucose homeostasis and diabetes. This stage includes individuals who have IGT and individuals with fasting glucose levels higher or similar to 110 mg/dl but lower than 126 mg/dl or after 2-h values in the OGTT higher or similar to 140 mg/dl but lower than 200 mg/dl.

The aim of this review is to assess the benefits of the zinc supplementation in patients with insulin resistance in several pathologies with the intention to prevent type 2 diabetes mellitus.

<http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php?db=protocols&mfn=1591&id=&lang=pt&dblang=&print=...> 15/6/2006

Objectives

To assess the effect of the zinc supplementation in the primary prevention of type 2 diabetes mellitus.

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

All randomised controlled clinical trials and quasi-randomized.

Types of participants

- Adults living in the community, 18 years or older with insulin resistance.
- The diabetic patients will be excluded according to the validated parameters.
- Diagnostic Criteria:
- The insulin resistance will be measured by homeostasis Model Assessment (HOMA) or glucose clamp technique.

Types of intervention

- Zinc versus placebo or no interventions;
- Different doses of zinc versus placebo or no interventions.

Types of outcome measures

Main outcome measures

- Incidence of type 2 diabetes mellitus.

Additional outcome measures

- Decrease of the insulin resistance;
- Quality of life;
- Mortality;
- Costs;
- Adverse effects;
- Cholesterol levels, LDL cholesterol levels, HDL cholesterol levels and/or triglycerides, leptin concentration;
- Metabolic control;
- Others.
- Timing of outcome assessment
- Time of the decrease of insulin resistance will be assessed: Short (four weeks or less), medium (over four weeks to less than four months) and long term (four months or more) .

Search strategy for identification of studies

There will be no language restriction. Trials will be obtained from the following sources:

1. Electronic databases: We will search the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library, latest issue), MEDLINE (up to present), Excerpta Médica - EMBASE (up to present), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS (up to present) for identification of randomised controlled trials and controlled trials.

Ongoing trials

- Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com),
- National Research Register (<http://www.update-software.com/National/>) and

<http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php?db=protocols&mf=1591&id=&lang=pt&dblang=&print=...> 15/6/2006

- Clinical Research Studies (<http://clinicalstudies.info.NIH.gov>).

We will search terms for zinc, insulin resistance and diabetes mellitus in order to maximise the sensitivity of the search strategy. As we will search with both subject headings and free text words, this will include all studies about zinc and insulin resistance. Please see [Table 01](#) for the detailed search strategy.

2. Reference lists: references of the identified relevant studies will be scrutinized for additional citations.

3. Personal contact: authors of relevant identified studies and other experts will be tried to be contacted in order to obtain additional references, unpublished trials, ongoing trials or obtain missing data not reported in the original trials.

4. Handsearching: we will try to identify additional studies by searching the reference lists of relevant trials and reviews identified. For the search strategy we will use the expertise and assistance of the Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group.

Methods of the review

- Trials selection
- The evaluation of the studies with potential inclusion will be carried out by two independent reviewers (VB and RPED). They will scan the titles, abstracts and of every record. Full articles will be retrieved for further assessment if the information given suggests that the study: 1. includes patients with insulin resistance, 2. compares zinc intervention with placebo All randomised controlled clinical trials and quasi-randomized controlled trials. If there is any uncertainty a third party (ANA) will be consulted and a judgement will be made based on consensus. If resolving disagreement is not possible, the article will be added to those 'awaiting assessment' and the authors will be contacted for clarification. If no clarification is supplied, the review group editorial base will be consulted. Interrater agreement for study selection will be measured using the kappa statistic ([Cohen 1960](#)).
- Quality assessment of trials
- The quality of reporting each trial will be assessed based largely on the quality criteria specified by Schulz and by Jadad ([Schulz 1995](#); [Jadad 1996](#)). In particular, the following factors will be studied:
 - 1. Minimisation of selection bias - a) was the randomisation procedure adequate? b) was the allocation concealment adequate? Is there systematic difference between comparison groups?
 - A. Adequate allocation concealment
 - B. Unclear - not informed in the publication and information impossible to be acquired from the authors of primary studies.
 - C. Unadequate.
 - D. Not used

We will not include any studies classified as 'D' in this review.

- 2. Detection bias
 - (1) Met: assessors unaware of the assigned treatment when collecting outcome measures;
 - (2) Unclear: blinding of assessor not reported and cannot be verified by contacting investigators;
 - (3) Not met: assessors aware of the assigned treatment when collecting outcome measures.
- 3. Minimisation of attrition bias
 - (1) Met: less than 20% and equal for both groups;
 - (2) Unclear: not reported in paper or by authors;
 - (3) Not met: greater than 20% or/and not equally for both comparison groups.

Although, there are not evidence that a drop-out rate of less than 20% is a quality criterion, in this review we will use this classification.

4. Minimisation of performance bias - participants, caretakers or responsible for medication administration were blinded to the allocation?

- Based on these criteria, studies will be broadly subdivided into the following three categories (see Cochrane Handbook) ([Alderson 2004](#)):
- Low risk of bias: All quality criteria met:

<http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php?db=protocols&mf=1591&id=&lang=pt&dblang=&print=...> 15/6/2006

- Moderate risk of bias: one or more of the quality criteria only partly met.
- High risk of bias: one or more criteria not met.

Each trial will be assessed independently by two reviewers (VB, RPED). Interrater agreement will be calculated using the kappa statistic. In cases of disagreement, the rest of the group will be consulted and a judgement will be made based on consensus. Additionally, we will explore the influence of individual quality criteria in a sensitivity analysis.

- Data extraction
- Data which will be extracted will include the following:
 1. General information: published / unpublished, title, authors, source, contact address, country, language of publication, year of publication, duplicate publications.
 2. Trial characteristics: design, duration, randomisation (and method), allocation concealment (and method), blinding (participants, people administering treatment and outcome assessors), check of blinding.
 3. Intervention characteristics: zinc intervention, comparison placebo (method, timing).
 4. Patients characteristics: sampling (random / convenience), exclusion criteria, total number and number in comparison groups, gender, age, diagnostic criteria of diabetes, similarity of groups at baseline, assessment of compliance / relapse, withdrawals / losses to follow-up (reasons / description), subgroups.
 5. Outcomes: outcomes specified above, what was the main outcome assessed in the study, other events, length of follow-up.
 6. Results: for outcomes and times of assessment, intention-to-treat analysis.
 7. The doubled references will be excluded and added in the same document (like a reference list).
- Data analysis
- The relative risk (RR) will be used as the effect measure for dichotomous data. Estimated effect of continuous data will be assessed by weighted mean difference. For both continuous and dichotomous data, metaanalysis will be made when the primary studies report the same outcome measures.
- Heterogeneity
- Inconsistency among the pooled estimates will be quantified using the $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$ test, where Q is the chi-squared statistic and df its degrees of freedom. This illustrates the percentage of the variability in effect estimates resulting from heterogeneity rather than sampling error ([Handbook 2004](#); [Higgins 2003](#)). If there is significant heterogeneity ($I^2 > 50\%$) we will make a qualitative summary of the evidence.
- Subgroup analysis
- In this review subgroup analyses will be performed, if necessary by personal characteristics such as age, pathology, different doses, time of interventions.
- Sensitivity analysis
- We will perform sensitivity analyses in order to explore the influence of the following factors on effect size:
 1. Repeating the analysis excluding unpublished studies.
 2. Repeating the analysis taking account of study quality, as specified above.
 3. Repeating the analysis excluding any very long or large studies to establish how much they dominate the results.
 4. Repeating the analysis excluding studies using the following filters: diagnostic criteria, language of publication, source of funding (industry versus other), country.

The robustness of the results will also be tested by repeating the analysis using different measures of effects size (risk difference, odds ratio etc.) and different statistic models (fixed and random effects models).

- Addressing publication bias
- We will attempt to assess publication bias by preparing a funnel plot (trial effect versus trial size) using RevMan Analyses.

Acknowledgements

The authors would like to thank Regis Bruni Andriolo for his useful advice in the development of this review.

Potential conflict of interest

<http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php?db=protocols&mf=1591&id=&lang=pt&dblang=&print=...> 15/6/2006

None known.

References

Additional references

ADA 1998

American Diabetes Association. [Screening for Type 2 Diabetes]. *Diabetes Care* 1998;22 (suppl1):S20-3.

ADA 1999

American Diabetes Association. [Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus]. *Diabetes Care* 1999;22(1):S5-S19.

Alderson 2004

Alderson P, Green S, Huggins JPT, editors. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2. Assessment of study quality. Section 4. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Chichester: John Wiley & Ltd.; 2004, Issue 1 .*

Barbara B 2000

Kahn BB, Flier JS. [Obesity and insulin resistance]. *The journal of clinical Investigation* 2000;106 (4):473-81.

Bonora 1998

Bonora E, Kiechi E, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. [Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders]. *Diabetes* 1998;47:1643-9.

Bonora 2000

Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. [Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity]. *Diabetes Care* 2000;23(1):57-63.

Cohen 1960

Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement* 1960;20:37-46.

DeFronzo 1979

DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. [Glucose Clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance]. *The American Journal of Physiology* 1979; 237: E214-E223;237:E214-E223.

Handbook 2004

Anderson P, Green S, Higgins JPT. Identifying and measuring heterogeneity. *The Cochrane Library [database on CDROM]. The Cochrane Collaboration. Chichester: John Wiley & Sons. Ltd.; 2005, Issue 1 .*

Higgins 2003

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. [Measuring inconsistency in meta-analysis]. *BMJ* 2003;327:555-7.

Howard 1996

Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. [Insulin sensitivity and atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) Investigators]. *Circulation* 1996;93:1809-17.

Jadad 1996

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. [Assessing the Quality of Reports of Randomised Clinical Trials: Is Blinding necessary?]. *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1-12.

Karelis 2004

Karelis AD, Henry JF, Malita F, ST-Pierre DH, Vigneault I, Poehlman ET, Rabasa-Lhoret R. [Comparison of insulin sensitivity values using the hyperinsulinemic euglycemic clamp: 2 vs 3 hours]. *Diabetes & Metabolism* 2004;30:413-4.

Marchesini 1998

Marchesini G, Bugianesi E, Ronchi M, Flamia R, Thomaseth K, Pacini G. [Zinc supplementation improves glucose disposal in patients with cirrhosis]. *Metabolism: Clinical and Experimental* 1998;47(7):792-8.

Marreiro 2004

Marreiro DN, Geloneze B, Tambascia MA, Lerário AC, Halpern A, Cozzolino SMF. Participation of zinc in insulin resistance [Participação do zinco na resistência à insulina]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 2004;48(2):234-9.

Matthews 1985

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski BA, Naylor DF, Treacher RC. [Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man]. *Diabetologia* 1985;28:412-9.

Moro 2003

Moro E, Gallina P, Pais M, Cazzolato G, Alessandrini P, Bittolo-Bon G. [Hypertriglyceridemia is associated with increased insulin resistance in subjects assessed with the 1999 World Health Organization criteria for the classification of diabetes]. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2003;52(5):616-9.

Rossetti 1990

Rossetti L, Giaccari A, Klein-Robbenhaar E, Vogel LR. [Insulinomimetic properties of trace elements and characterization of their in vivo mode of action]. *Diabetes* 1990;39:1243-50.

Schulz 1995

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DJ. [Empirical Evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials]. *JAMA* 1995;273(5):408-12.

Tracey L 2003

Tracey L, McLaughlin MD, Gerald M, Reaven MD. [Beyond type 2 Diabetes: The need for a clinically useful way to identify insulin resistance]. *The American Journal of Medicine* 2003;114:501-2.

WHO 1997

World Health Organization. The World Health Report. Geneva: WHO, 1997.

WHO 2000

World Health Organization. Prevalence of Diabetes WorldWide 2000,2030. disponível em: http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/ (assessed 21 June 2005).

Cover sheet

Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus

Reviewer(s)	Beletate V, Atallah AN, El Dib RP
Contribution of Reviewer(s)	<p>Vânia Beletate (VB) is responsible for the design, will be responsible for writing to the authors of papers for any additional information and locating potentially relevant unpublished or ongoing studies. She will be responsible for the data management of the review as well as screening the retrieved papers against inclusion criteria, appraising the quality of the papers and extracting the data.</p> <p>Álvaro Nagib Atallah (ANA) is responsible for co-ordinating this protocol.</p> <p>Regina Paolucci El Dib (RPED) will be responsible for the search strategy; running the searches; screening the search results; obtaining papers, screening the retrieved papers against inclusion criteria, appraising the quality of the papers and extracting the data.</p> <p>VB and RPED will analyse and interpret data and will write up the results.</p>
Issue protocol first published	2005 issue 4
Date of last minor amendment	24 August 2005
Date of last substantive amendment	24 August 2005
Most recent changes	Information not supplied by reviewer
Review expected to be published in:	Information not supplied by reviewer
Contact address	<p>Vânia Beletate Aquilino Pacheco 1516, apto 43 Piracicaba BRAZIL Telephone: +55 3434 8360 Facsimile: E-mail: vaniabeletate@uol.com.br</p>
Cochrane Library number	CD005525
Editorial group	Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group
Editorial group code	ENDOC

Additional tables

<http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php?db=protocols&mf=1591&id=&lang=pt&dblang=&print=...> 15/6/2006

Table 01 Table 01 Search Strategy for identification of studies

Database	Search strategy
	Unless otherwise stated, search terms were free text terms; exp = exploded MeSH: Medical subject heading (Medline medical index term); the dollar sign (\$) stands for any character(s); the question mark (?) = to substitute for one or no characters; tw = text word; pt = publication type; sh = MeSH: Medical subject heading (Medline medical index term); adj = adjacency.
Medline (OVID)	<p>(1) exp ZINC/ (2) zinc.tw. (3) 1 or 2 (4) exp diabetes mellitus/ (5) diabet\$.tw. (6) IDDM.tw. (7) NIDDM.tw. (8) MODY.tw. (9) (late onset adj diabet\$).tw. (10) (maturity onset adj diabet\$).tw. (11) (juvenil adj diabet\$).tw. (12) exp Syndrome X/ (13) (syndrome X and diabet\$).tw. (14) hyperinsulin\$.tw. (15) insulin sensitiv\$.tw. (16) insulin\$ secret\$ dysfunc\$.tw. (17) impaired glucose toleran\$.tw. (18) glucose intoleran\$.tw. (19) exp Glucose Intolerance/ (20) insulin\$ resist\$.tw. (21) (non insulin\$ depend\$ or noninsulin\$ depend\$ or non insulin?depend\$ or noninsulin?depend\$).tw. (22) metabolic\$ syndrom\$.tw. (23) (pluri metabolic\$ syndrom\$ or plurimetabolic\$ syndrom\$).tw. (24) ((typ\$ 1 or typ\$ 2) and diabet\$).tw. (25) ((typ\$ I or typ\$ II) and diabet\$).tw. (26) exp Insulin Resistance/ (27) (insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$).tw. (28) or/4-27 (29) limit 28 to human (30) randomized controlled trial.pt. (31) controlled clinical trial.pt. (32) randomized controlled trials.sh. (33) random allocation.sh. (34) double-blind method.sh. (35) single-blind method.sh. (36) or/30-35 (37) limit 36 to animal (38) limit 36 to human (39) 37 not 38 (40) 36 not 39 (41) clinical trial.pt. (42) exp clinical trials/ (43) (clinic\$ adj25 trial\$).tw. (44) ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (mask\$ or blind\$)).tw. (45) placebos.sh. (46) placebo\$.tw. (47) random\$.tw. (48) research design.sh. (49) (latin adj square).tw. (50) or/41-49 (51) limit 50 to animal (52) limit 50 to human (53) 51 not 52 (54) 50 not 53 (55) comparative study.sh.</p>

<http://cochrane.bireme.br/cochrane/show.php?db=protocols&mf=1591&id=&lang=pt&dblang=&print=...> 15/6/2006

	(56) exp evaluation studies/ (57) follow-up studies.sh. (58) prospective studies.sh. (59) (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).tw. (60) cross-over studies.sh. (61) or/55- 60 (62) limit 61 to animal (63) limit 61 to human (64) 62 not 63 (65) 61 not 64 (66) 40 or 54 or 65 (67) 3 and 29 and 66
Lilacs	#1 = Zinc OR (Serum Zinc Level\$) #2 = (Adult-Onset Diabetes Mellitus) OR (Adult Onset Diabetes Mellitus) OR (Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus) OR (Ketosis Resistant Diabetes Mellitus) OR (Maturity-Onset Diabetes Mellitus) OR (Maturity Onset Diabetes Mellitus) OR (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus) OR (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR (Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus) OR (Slow-Onset Diabetes Mellitus) OR (Slow Onset Diabetes Mellitus) OR (Stable Diabetes Mellitus) OR (Type II Diabetes Mellitus) OR MODY OR NIDDM OR (Type 2 Diabetes Mellitus) OR (insulin resistance) OR Hyperinsulinemia OR (Compensatory Hyperinsulinemia) OR (Endogenous Hyperinsulinism) OR (Exogenous Hyperinsulinism) OR (Glucose Metabolis\$ Disorder\$) OR (Glucose intolerance\$) OR hyperglycemia\$ #3 = (Pt randomized controlled trial) OR (Pt controlled clinical trial) OR (Mh randomized controlled trials) OR (Mh random allocation) OR (Mh double blind method) OR (Mh single blind method) AND NOT (Ct animal) AND NOT (Ct human and Ct animal) OR (Pt clinical trial) OR (Ex E05.318.760.535\$) OR (Tw clin\$) AND (Tw trial\$) OR (Tw ensa\$) OR (Tw estud\$) OR (Tw experim\$) OR (Tw investiga\$) OR (Tw singl\$) OR (Tw simple\$) OR (Tw doubl\$) OR (Tw doble\$) OR (Tw duplo\$) OR (Tw trebl\$) OR (Tw trip\$) AND (Tw blind\$) OR (Tw cego\$) OR (Tw ciego\$) OR (Tw mask\$) OR (Tw mascar\$) OR (Mh placebos) OR (Tw placebo\$) OR (Tw random\$) OR (Tw randon\$) OR (Tw casual\$) OR (Tw acaso\$) OR (Tw azar) OR (Tw aleator\$) OR (Mh research design) AND NOT (Ct animal) AND NOT (Ct human and Ct animal) OR (Ct comparative study) OR (Ex E05.337\$) OR (Mh follow-up studies) OR (Mh prospective studies) OR (Tw control\$) OR (Tw prospectiv\$) OR (Tw volunt\$) OR (Tw volunteer\$) AND NOT ((Ct animal) AND NOT (Ct human and Ct animal))

[Imprimir](#) | [Fechar](#)

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- **Referências Adicionais**

Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de la región metropolitana de Chile. *Rev Med Chile*. 2002; 130:1227-1231.

Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2*. In: *The Cochrane Library* [updated December 2003]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2004.

American Diabetes Association. Screening for type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(suppl1):S20-S23.

Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the Year 2010. *Diabet Med*. 1997; 14 (Suppl 5): S1-S85.

Anderson JJB. Minerais. In: Mahan LK , Escott-Stump S (eds). *Krause alimentos, nutrição e dietoterapia*. 10.ed. São Paulo: Roca, 2002.

Anderson RA, Roussel AM, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, KerKen A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*. 2001; 20(3):212-8.

Bonora E, Kiechl E, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck study. *Diabetes*. 1998;47(10):1643-9.

Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23(1):57-63.

Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr*. 1998;17(2):109-15.

Clarke M, Oxman AD, editors. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1 [updated June 2000]. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.

Czajka-Narins DM. Minerais. In: Mahan LK, (eds). Alimentos nutrição e dietoterapia. 9.ed. São Paulo: Roca, 1998.

Coulston L, Dadona P. Insulin-like effect of zinc on adipocytes. Diabetes. 1980;29: 665-7.

Cousins RJ, Hempe JM. Zinc. In: Brown ML, (ed). Present knowledge in nutrition 6.ed. Washington: International Life Sciences Institute Nutrition Foundation, 1990. p.251-67.

DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol. 1979; 237(3): E214-23.

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. 1986;7(3):177-88.

DiSilvestro RA. Zinc in relation to diabetes and oxidative disease. J Nutr. 2000 May;130(5S Suppl):1509S-11S. Review.

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 1999;22(1):S5-S19.

Faure P, Roussel AM, Martinie M, Osman, M, Favier A, Halimi S. Insulin sensitivity in zinc-depleted rats: assessment with the euglycaemic hyperinsulinic clamp technique. Diabetes Metab. 1991;17(3):325-31.

Franco G. Zinco. In: Franco G, (eds). Tabela de composição química dos alimentos. 9. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1992.

Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, Andre P, Isnard F, Cohen JM,

Grandmottet P, Vague P, Safar ME, Eschwege E. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care*. 1996;19(9):920-6.

Geloneze BN. Impacto da gastroplastia com derivação gastro-jejunal em parâmetros metabólicos e correlações com a melhora da sensibilidade à insulina. Campinas, 2001. 73 p. (Tese de doutorado – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP).

Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;77(3):520-5.

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J*. 2003;327(7414):555-7.

Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) investigators. *Circulation*. 1996; 93(10):1809-1817.

Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000; 106(4):473-81.

Karelis AD, Henry JF, Malita F, ST-Pierre DH, Vigneault I, Poehlman ET, Rabasa-Lhoret R. Comparison of insulin sensitivity values using the hyperinsulinemic euglycemic clamp: 2 vs 3 hours. *Diabetes & Metab*. 2004;30(5):413-4.

Marchesini G, Bugianesi E, Ronchi M, Flaminia R, Thomasset K, Pacini G. Zinc supplementation improves glucose disposal in patients with cirrhosis. *Metabolism*. 1998;47(7):792-8.

Marreiro DN, Geloneze B, Tambascia MA, Lerário AC, Halpern A, Cozzolino SMF. Participação do zinco na resistência à insulina [Participation of zinc in insulin resistance]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(2):234-9.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.

Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7):412-9.

May JM, Contoreggi CS: The mechanism of the insulin-like effects of ionic zinc. *J Biol Chem*. 1982; 257(8): 4362-8.

Mclaughlin TL, Reaven GM . Beyond type 2 diabetes: the need for a clinically useful way to identify insulin resistance. *Am J Med*. 2003;114(6):501-2.

Moro E, Gallina P, Pais M, Cazzolato G, Alessandrini P, Bittolo-Bom G.

Hypertriglyceridemia is associated with increased insulin resistance in subjects with normal glucose tolerance: evaluation in large cohort of subjects assessed with the 1999 World Health Organization criteria for classification of diabetes. *Metabolism*. 2003; 52(5):616-9.

Niewoehner CB, Allen JI, Boosalis M, Morley JE. Role of zinc supplementation in type II diabetesmellitus. *Am J Med*. 1986;81(1):63-68.

Prasad AS. Clinical, biochemical and nutritional spectrum of zinc deficiency in human subjects: an update. *Nutr Res*. 1983; 41(7):197-208.

Quilliot D, Dousset B, Guerci B, Dubois F, Drouin P, Ziegler O. Evidence that diabetes mellitus favors impaired metabolism of zinc, copper, and selenium in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2001; 22(3): 299-306

Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37(12):1595-607.

Rossetti L, Giaccari A, Klein-Robbenhaar E, Vogel LR. Insulinomimetic properties of trace elements and characterization of their in vivo mode of action. *Diabetes*. 1990 Oct;39(10):1243-50.

Sociedade Brasileira de Diabetes [homepage on the Internet]. Tudo sobre diabetes. [citado em 26 de maio de 2006]. Disponível em URL no site <http://www.diabetes.org.br/diabetes/index.php>

Sociedade Brasileira de Diabetes. [homepage on the Internet]. Estudo multicêntrico sobre a prevalência de diabetes mellitus no Brasil.[citado em 26 de maio de 2006]. Disponível em URL no site http://www.diabetes.org.br/sucessos/estudo_multicentrico_conteudo.php

Sprietsma JE, Schuitemaker GE. Diabetes can be prevented by reducing insulin production. *Med Hypotheses*. 1994; 42(1):15-23.

Tallman DL, Taylor CG. Potential interactions of zinc in the neuroendocrine-endocrine disturbances of diabetes mellitus type 2. *Can J Physiol Pharmacol*. 1999;77(12):919-33.

White MF. The IRS-signalling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. *Mol Cell Biochem*. 1998; 182(1-2):3-11.

World Health Organization. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 1997.

World Health Organization. Prevalence of Diabetes WorlWide 2000,2030. disponível em http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/ acessado em 21 de junho de 2005.

Yoshikawa Y, Ueda E, Sakurai H, Kojima Y. Anti-diabetes effect of Zn(II)carnitine complex by oral admistration. *Chem Pharm Bull*. 2003;51(2):230-1.

- **Referência do Estudo Incluído**

Marreiro DN. Efeito da suplementação com zinco na resistência à insulina em mulheres obesas. São Paulo, 2002. 109p. (Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP).

- **Referência do Estudo Excluído**

Marchesini G, Bugianesi E, Ronchi M, Flamia R, Thomaseth K, Pacini G. Zinc supplementation improves glucose disposal in patients with cirrhosis. *Metabolism*. 1998;47(7):792-8.

Abstract

Background: Diabetes Mellitus is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. The chronic hyperglycemia of diabetes is associated with long-term damage, dysfunction, and failure of several organs, especially the eyes, kidneys, nerves, heart, and blood vessels. Type 2 diabetes, the most prevalent form of the disease, is often asymptomatic and undiagnosed for many years. The risk of developing type 2 diabetes increases with age, obesity, and lack of physical activity. Related to this, insulin resistance is a fundamental aspect of the etiology of type 2 diabetes. This way, the majority of patients who develop type 2 diabetes are insulin resistant, and the hyperglycemia occurs when these patients can no longer support the degree of compensatory hyperinsulinemia required to prevent gross decompensation of glucose homeostasis. The insulin resistance has been shown to be associated with prevalent atherosclerosis, hypertriglyceridemia, glucose intolerance, dyslipidemia, hyperuricemia, hypertension and polycystic ovarian disease. The zinc seems to stimulate insulin action and insulin receptor tyrosine Kinase activity. **Objectives:** To assess the effect of the zinc supplementation in the primary prevention of type 2 diabetes mellitus. **Search strategy:** We searched the Cochrane Metabolic Endocrine Group Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library, 2005), MEDLINE (1966 to June 2005), EMBASE (1980 to June 2005), NIOSHTIC, CISDOC, CINAHL, LILACS (1982 to June 2005) and Scientific Electronic Library Online. The date of the last search was June 2005. **Selection criteria:** Studies were included if they had a randomised and quasi-randomized design, if they were adults living in the community, 18 years or older with insulin resistance and if there was some kind of zinc supplementation (compared to placebo or no interventions). **Data collection & analysis:** Two reviewers selected relevant trials, assessed methodological quality and extracted data. There were no cases where the pooling of data was appropriate. **Main results:** Only one study met the inclusion criteria of this review (Marreiro 2002). There were no statistically significant differences favouring participants receiving zinc supplementation compared to placebo concerning any outcome measured by the study. **Reviewers' conclusions:** There is limited evidence to suggest the use of zinc supplementation in the primary prevention of type 2 diabetes mellitus. Future trials should have standardised outcome measures such as incidence of type 2 diabetes mellitus, decrease of the insulin resistance, quality of life, mortality and costs. Drop-outs and loss to follow up should be reported.

Key-words: Zinc supplementation. Type 2 diabetes Mellitus. Systematic Review.

Bibliografia Consultada

Braga MER, Rother ET. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. São Paulo; 2005.
